

外已有研究结果,考虑可能与药物在这个质量浓度范围内作用改变不明显有关。

本实验采用 Belayev 等<sup>[3]</sup>的颈外动脉插线法加以改良制备大鼠 MCAO 模型。神经行为学评分是观测动物的运动功能,平衡功能以及意识状态等的综合评分,是判断栓线是否致 MCA 栓塞成功及动物神经功能障碍的客观依据。本研究结果显示芹菜素及模型组评分与假手术组比较行为学评分均明显提高;脑组织切片 TTC 染色显现典型的白色梗死灶;电镜下可见损伤侧神经细胞稀疏,排列紊乱,胞浆浓缩红染,胞核固缩或溶解、碎裂,间质水肿疏松等病理形态学变化,说明模型制备非常成功。同时发现芹菜素干预后 TTC 染色及电镜改变较模型组均有减轻。

体内实验中,与假手术组比较,模型组大鼠脑组织中的 MDA 水平显著增加,SOD 活性显著降低,表明脑组织在缺血-再灌注期间氧自由基生成增加,神经细胞受到自由基的攻击,机体抗脂质过氧化功能降低、清除自由基能力下降。结果提示大鼠脑组织中的 MDA 水平在脑缺血-再灌注后 24 h 开始增加,且随着再灌注的进行逐渐升高,再灌注 72 h 时 MDA 水平升高最明显,与已有研究的实验结果相似<sup>[10]</sup>。芹菜素 48、72 h 组 MDA 水平较相应时间模型组降低,且这两组 SOD 活性较相应时间模型组增高,提示芹菜素可改善脑组织内抗氧化酶的失代偿,增强脑组织清除自由基的能力,从而降低脑组织氧自由基水平,使 MDA 生成下降,从而抑制脂质过氧化反应,进一步减轻脑组织的缺血-再灌注损伤,达到保护脑组织的作用,此结果与已有的研究结果一致<sup>[11]</sup>;同时本研究提示芹菜素的抗氧化作用主要体现在脑缺血-再灌注后 48~72 h。

通过体内实验研究,结果表明芹菜素是一种很强的金属离子螯合剂(例如铁离子),它可以通过螯合作用降低金属离子参与的自由基反应,减少氧自由基的生成,对 IDL PO 有明显的抑制作用,与目前的研究一致<sup>[12]</sup>。同时芹菜素在体内也有抑制脂质过氧化反应和抗自由基损伤的作用,维持了神经细胞膜结构和功能的完整性,从而对脑缺血-再灌注损伤起到保护作用。

#### 参考文献:

- [1] Asgary S, Naderi G A, Zadeegan N S, et al. The inhibitory effects of pure flavonoids on *in vitro* protein glycosylation [J]. *J Herb Pharmacother*, 2002, 2(2): 47-55.
- [2] Singh J P, Selvendiran K, Banu S M, et al. Protective role of apigenin on the status of lipid peroxidation and antioxidant defense against hepatocarcinogenesis in Wistar albino rats [J]. *Phyto Med*, 2004, 11(4): 309-314.
- [3] Belayev L, Marcheselli V L, Khoultorval L, et al. Docosahexaenoic acid complexed to albumin elicits high-grade ischemic neuroprotection [J]. *Stroke*, 2005, 36(1): 118-123.
- [4] Zea Longa E L, Weinstein P R, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84-91.
- [5] Shi H, Liu K J. Cerebral tissue oxygenation and oxidative brain injury during ischemia and reperfusion [J]. *Front Biosci*, 2007, 12(1): 1318-1328.
- [6] Tejada S, Sureda A, Roca C, et al. Antioxidant response and oxidative damage in brain cortex after high dose of pilocarpine [J]. *Brain Res Bull*, 2007, 71(4): 372-375.
- [7] Homi H M, Freitas J J, Curi R, et al. Changes in superoxide dismutase and catalase activities of rat brain regions during early global transient ischemia/reperfusion [J]. *Neurosci Lett*, 2002, 333(1): 37-40.
- [8] Bariskaner H, Ustun M E, Ak A, et al. Effects of deferoxamine on tissue lactate and malondialdehyde levels in cerebral ischemia [J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2003, 25(5): 371-376.
- [9] 黄越芳, 庄思齐, 梁英杰. 去铁胺对新生大鼠缺血缺氧性脑损伤的保护作用 [J]. *广东医学*, 2003, 24(7): 695-697.
- [10] 冀宏, 李澎湃, 黄启福. 解毒通络方抗大鼠脑缺血-再灌注脂质过氧化损伤的实验研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2000, 23(6): 21-23.
- [11] Baskys A, Blaabjerg M. Understanding regulation of nerve cell death by mGluRs as a method for development of successful neuroprotective strategies [J]. *J Neurol Sci*, 2005, 229-230: 201-209.
- [12] Losi G, Puia G, Garzon G, et al. Apigenin modulates GABAergic and glutamatergic transmission in cultured cortical neurons [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 502(1-2): 41-46.

## 计算机辅助设计抗感染中药复方的实验研究

缪珠雷, 李玉虎, 包寅, 徐栋梁, 张辉, 王易\*

(上海中医药大学, 上海 201203)

**摘要:**目的 验证利用基于人工免疫智能系统的计算机辅助设计抗感染中药新复方的可行性。方法 选取《伤寒论》中所载之经方作为中药复方训练样本, 金黄色葡萄球菌腹腔感染实验动物模型 ig 给予各中药复方, 取含药血清观察其抑菌效果, 按抑菌力大小给以相应编码; 将这些复方中各味中药的药性特征进行编码, 输入一个神经网络。

\* 收稿日期: 2009-01-28

基金项目: 上海市教委科研项目 (06CZ037); 上海市教委重点学科中西医结合基础项目 (J50301)

作者简介: 缪珠雷 (1974—), 男, 上海人, 讲师, 博士, 主要从事与免疫和抗感染相关的中医药研究。

Tel: (021) 51322149 E-mail: mzhulei@hotmail.com

络,用人工免疫系统实现各神经元之间的连接权值优化,使之具备实现中药复方药性特征和抑菌力之间非线性映射的能力,提取出抗金黄色葡萄球菌感染的中药复方的组方规律;然后由计算机随机生成复方,由系统根据预测的抑菌能力取排名靠前者输出得到计算机设计的抗感染中药复方,进行动物实验验证。结果 经过验证,计算机所设计的复方可以有效提高小鼠含药血清抗金黄色葡萄球菌的能力。结论 初步证明,计算机可以用于辅助设计抗感染中药新复方。

关键词:中药复方;人工免疫系统;金黄色葡萄球菌;抗感染

中图分类号:R286.1 文献标识码:A 文章编号:0253-2670(2009)10-1602-06

## Experimental study on assistant designing of computer for new Chinese herbal compounds with anti-infectious function

MIAO Zhu-lei, LI Yu-hu, BAO Yin, XU Dong-liang, ZHANG Hui, WANG Yi

(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

**Abstract : Objective** To study the feasibility of artificial immune system (AIS) in assistant designing of computer for new Chinese herbal compounds with anti-infectious function. **Methods** A group of Chinese herbal drug compounds from *Treatise on Exogenous Febrile and Miscellaneous Diseases* were selected as training samples. Serum was obtained from mice which were infected by *Staphylococcus aureus* and ig administrated with the various Chinese herbal compounds. The inhibition ability against *S. aureus* of the serum was tested and input into an artificial neural network (ANN) together with the characters of the every Chinese herb included in those compounds. The ANN was optimized using AIS so that it can predict the inhibitory ability against *S. aureus* of the Chinese herbal compounds according to the characters of Chinese herbs included in those compounds. After that the computer generated a number of Chinese herbal compounds randomly, calculated their inhibitory ability against *S. aureus* and output those among the top levels, so as to verify whether the predictions were correct or not. **Results** After verification, the Chinese herbal drug compounds designed by computer could significantly raise the serum's inhibitory ability against *S. aureus*. **Conclusion** The computer can be an assistant for designing new Chinese herbal compounds with anti-infectious function

**Key words:** Chinese herbal compound; artificial immune system (AIS); *Staphylococcus aureus* Rosenbach; anti-infection

中药复方是中医治疗疾病的主要手段,是在方剂配伍理论指导下由多味药物组成的。方剂配伍理论是一个具有较高概念与理论水平的完整体系,中药配伍的一些主要原则如性味配伍及七情合和、君臣佐使等配伍理论构成了方剂组方的基本框架。历代医家在临床实践中不断探索利用方剂配伍理论进行处方用药,并创制了大量新方,其中尤以明张景岳的《新方八阵》为代表。然而,利用方剂配伍理论创制新方剂对使用者的实践经验和理论素养要求极高而不易掌握。进入现代以来,国家和民间投入大量资金和人力对方剂配伍理论进行现代化研究,虽有一定进展,但仍存在许多问题,无更多理论和方法上的突破。

人工神经网络(ANN)、遗传算法(GA)以及最近若干年发展起来的人工免疫系统(AIS),被认为是目前3大人工智能仿生信息处理系统,其中ANN主要模仿大脑神经元,GA模拟生物进化,而AIS则是基于对人体免疫系统的认识而发展起来

的。ANN特长在于其出色的映射能力,GA和AIS则主要用于优化。AIS仿生人体免疫系统,其理论基础十分坚实,得到免疫学基础理论和实验观察的强有力支持。免疫系统通过基因重排、克隆选择、记忆细胞库建立、体细胞突变、抗体亲和力成熟、独特型-抗独特型网络调节等一系列机制,保证了能在最短的时间内产生与相应抗原亲和力最高的抗体,从而达到及时中和清除抗原,保护人体的目的。形象来说,如果把要治疗的疾病作为抗原(问题)来看待的话,那么相应的治疗方法就可以被看作为抗体(答案),经过将研究对象进行适当的编码,利用AIS来优化,就可以在较短的时间内找到相应的最优解决方案。根据比较研究发现,AIS其优化机制要优于GA,收敛更快而不易陷入局部极值,因此可被广泛用于信息处理、数据挖掘、故障诊断、计算机病毒监测等<sup>[1]</sup>。

中药的性能,又称药性,主要包括四气、五味、归经和功效等,是对中药作用性质和特征的概括,其依

据是观察用药后的机体反应,通过逻辑推理得到的总结性结论。因此中药的药性作为中药理论的核心内容,是中药方剂组方的重要参考指标。鉴于 AIS 在信息处理方面的强大功能,笔者提出将其用于提取复方组方规律,实现基于中药药性特征的抗感染中药方剂的计算机辅助设计。

## 1 材料

1.1 复方选择:选取《伤寒论》中所载方剂<sup>[2]</sup>,剔除包含目前无法采购得到的中药的方剂,共得到 80 剂,作为用来拟和的样本,见表 1。

表 1 作为拟和样本的 80 个伤寒方名称

Table 1 List of 80 Chinese herbal drug compounds selected as training samples from Treatise on Exogenous Febrile and Miscellaneous Diseases

| 编号 | 名称           | 编号 | 名称          |
|----|--------------|----|-------------|
| 1  | 白虎加人参汤       | 41 | 桂枝加芍药汤      |
| 2  | 白虎汤          | 42 | 桂枝去桂加茯苓白术汤  |
| 3  | 白通汤          | 43 | 桂枝去芍药加附子汤   |
| 4  | 白头翁汤         | 44 | 桂枝去芍药汤      |
| 5  | 半夏泻心汤        | 45 | 桂枝人参汤       |
| 6  | 柴胡桂枝干姜汤      | 46 | 桂枝汤         |
| 7  | 柴胡桂枝汤        | 47 | 厚朴生姜半夏人参甘草汤 |
| 8  | 柴胡加芒硝汤       | 48 | 黄连阿胶汤       |
| 9  | 大柴胡汤         | 49 | 黄连汤         |
| 10 | 大承气汤         | 50 | 黄芩汤         |
| 11 | 大黄黄连泻心汤      | 51 | 桔梗汤         |
| 12 | 大青龙汤         | 52 | 理中丸         |
| 13 | 大陷胸汤         | 53 | 麻黄附子甘草汤     |
| 14 | 当归四逆加吴茱萸生姜汤  | 54 | 麻黄桂枝各半汤     |
| 15 | 调胃承气汤        | 55 | 麻黄升麻汤       |
| 16 | 茯苓甘草汤        | 56 | 麻黄汤         |
| 17 | 茯苓桂枝白术甘草汤    | 57 | 麻黄细辛附子汤     |
| 18 | 茯苓桂枝甘草大枣汤    | 58 | 芍药甘草附子汤     |
| 19 | 茯苓四逆汤        | 59 | 芍药甘草汤       |
| 20 | 附子汤          | 60 | 生姜泻心汤       |
| 21 | 附子泻心汤        | 61 | 石麻甘杏汤       |
| 22 | 干姜附子汤        | 62 | 四逆加人参汤      |
| 23 | 干姜黄芩黄连人参汤    | 63 | 四逆汤         |
| 24 | 甘草干姜汤        | 64 | 通脉四逆汤       |
| 25 | 甘草汤          | 65 | 吴茱萸汤        |
| 26 | 甘草泻心汤        | 66 | 五苓散         |
| 27 | 葛根加半夏汤       | 67 | 小柴胡汤        |
| 28 | 葛根芩连汤        | 68 | 小承气汤        |
| 29 | 葛根汤          | 69 | 小青龙汤        |
| 30 | 桂枝二麻黄一汤      | 70 | 小陷胸汤        |
| 31 | 桂枝二越婢一汤      | 71 | 旋覆代赭汤       |
| 32 | 桂枝附子汤        | 72 | 茵陈蒿汤        |
| 33 | 桂枝甘草龙骨牡蛎汤    | 73 | 真武汤         |
| 34 | 桂枝甘草汤        | 74 | 栀子柏皮汤       |
| 35 | 桂枝加大黄汤       | 75 | 栀子豉汤        |
| 36 | 桂枝加附子汤       | 76 | 栀子干姜汤       |
| 37 | 桂枝加葛根汤       | 77 | 栀子甘草豉汤      |
| 38 | 桂枝加桂汤        | 78 | 栀子厚朴汤       |
| 39 | 桂枝厚朴杏子汤      | 79 | 栀子生姜豉汤      |
| 40 | 桂枝加芍药甘草人参新加汤 | 80 | 猪苓汤         |

1.2 药材:58 种中药,上海康桥饮片厂生产,上海中医药大学药学教研室周秀佳教授鉴定。

1.3 药物制备:将 58 种中药根据伤寒方中各方的剂量混合,按传统方法<sup>[3]</sup>,冷浸后煎煮 2 次,滤液合并后浓缩至 125 mL 备用。

1.4 实验动物:昆明种小鼠,雄性,体质量 18~20 g,清洁级,合格证号 SCXK (沪) 2007-0005,由上海中国科学院动物中心提供。

1.5 细菌菌株:金黄色葡萄球菌,编号 SIDC (B) 26003,上海市药品监督所提供,上海中医药大学病原生物学教研室保存。

## 2 方法

2.1 动物感染模型制备:取小鼠分为不同方剂组,每方剂组 10 只小鼠,同时设立生理盐水 (NS) 对照组,分别给以 ip 金黄色葡萄球菌培养液 ( $1 \times 10^8$  cfu/mL) 0.5 mL。

2.2 给药:小鼠 ip 金黄色葡萄球菌后即开始给药,以相应方剂水煎液 ig 0.5 mL/只,药物剂量经换算相当于人临床剂量 10 倍,对照组 ig NS 0.5 mL,连续 4 d,每天 1 次。

2.3 血清采集:开始给药后第 4 天,ig 结束后 1 h,摘小鼠眼球采血,将血液放置于 4 °C 冰箱过夜后,离心取得血清,置冰箱冷藏备用。

2.4 血清抑菌力测定:将小鼠血清与等量接种少量金黄色葡萄球菌的肉汤混合,然后放入 37 °C 培养箱培养 18 h 后取出,经过一定梯度稀释后,取 100 μL 置于培养皿并加入保温于 45 °C 的肉汤琼脂迅速混匀,待凝固后放入 37 °C 培养箱,培养 18 h 后计数平板上的菌落数。根据稀释比例换算出原液的细菌数。根据用药组与对照组的细菌数比值计算血清的相对抑菌能力。

2.5 中药药性数据库建立:选取《中药学》收录的 534 味中药 (不包括性味归经记载不全的药)<sup>[4]</sup>,分别按其性、味、归经、毒性进行不同的数值编码,输入数据库。编码方案如下:药物的四气 (大热、热、温、微温、平、凉、微寒、寒、大寒) 依次编码为 4、3、2、1、0、-1、-2、-3、-4;药物的五味 (辛、微辛、甘、微甘、酸、微酸、苦、微苦、咸、微咸、涩、微涩、淡) 依次编码为 2、1、2、1、2、1、2、1、2、1、2、1、2;在药物药性特征中若有归入该味的,则填入相应编码,其他均填 0;药物的毒性 (无毒、小毒、毒、大毒) 依次编码为 0、1、2、3;药物的归经 (肺、大肠、胃、脾、心、小肠、膀胱、肾、心包、三焦、胆、肝),在药物药性特征中若有归入该经的,则填入 1,无则填 0。

2.6 用于提取复方组方规律的 AIS 的建立:可以把 AIS 中的抗原具体化为某方剂的抑菌效果能力(用不同大小的数字表示),而把中药药性的相关特征作为编码某一个抗体的若干候选基因片断(以不同的数字来表示)。根据免疫学的原理,一条编码免疫球蛋白的 mRNA 是由若干基因片断转录拼接而来,然后再翻译成相应的多肽链,组成一个完整的免疫球蛋白,即抗体。而不同的基因片断组合决定了某个抗体能否识别某一特定的抗原;也就是说不同方剂中的中药药性特征决定了该方剂的抑菌能力。由于这两者之间的逻辑关系可能十分复杂,很难用一个简单的数学公式来表达。因此,考虑建立一个可以完成两者之间非线性映射的 3 层前馈人工神经网络,

将中药的药性特征指标赋值给输入神经元,通过改变组成网络的各个神经元之间的连接权值大小以及非线性函数的转换,来对输入的数值加以影响和改变(增大或缩小),最后累加汇总到一个输出神经元,得到相应的抑菌能力指标。在这里,可以把人工神经网络各个神经元之间的连接权值修改看作为免疫系统挑选哪些候选基因片断作为最优抗体的编码基因的优化过程。可以通过一组已知其抑菌能力的中药复方,将它们的药性特征编码输入神经网络,然后由 AIS 优化连接权值,使其能够完成两者之间的非线性映射。AIS 建模主要通过计算机实现,编程软件采用 Matlab 6.0 数值分析软件包,依照文献方法<sup>[1]</sup>进行。见图 1 和 2。

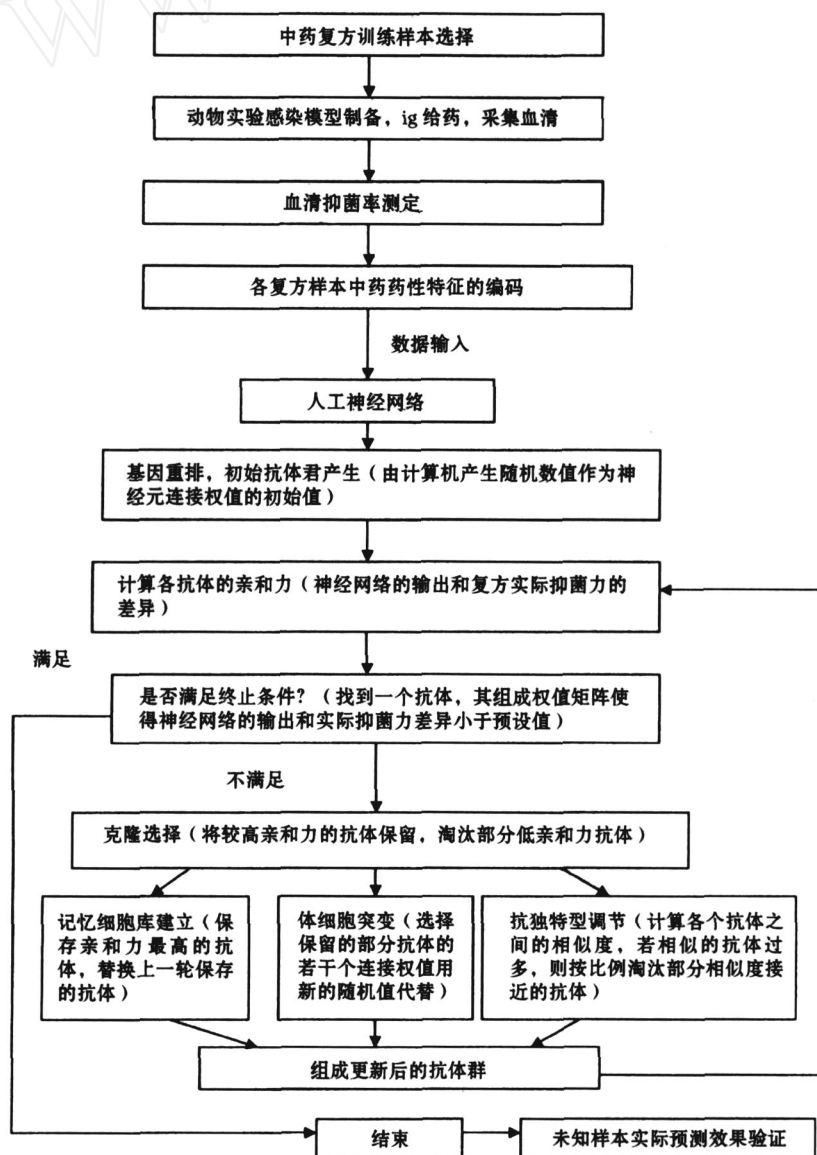


图 1 人工免疫系统实现技术路线图

Fig. 1 Routine of AIS establishment

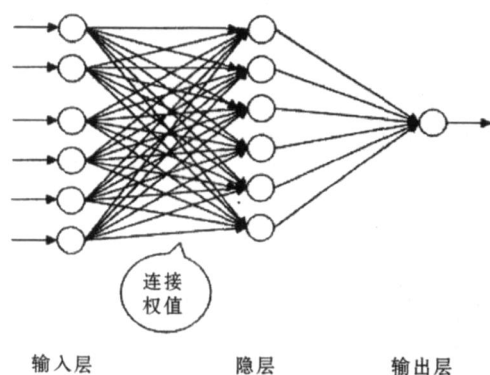
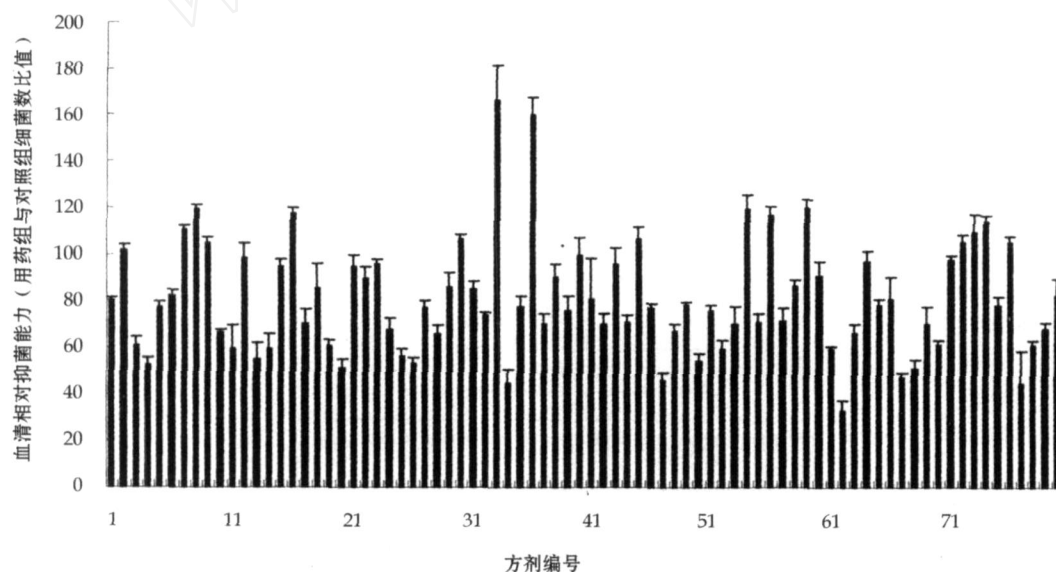


图 2 人工神经网络结构图

Fig. 2 Structure of ANN

2.7 计算机设计复方及实验验证:由计算机从中药数据库中随机选择若干味中药组成复方,复方总数



比值小于 100 %说明抑菌作用超过对照组,大于 100 %说明抑菌作用不如对照组

If ratio is smaller than 100 %, it means inhibitory ability of Chinese herbal compounds group over that in control group and if ratio is larger than 100 %, it means under that in control group

图 3 给予 80 个伤寒方小鼠血清的抑菌效果

Fig. 3 Inhibition of 80 Chinese herbal compounds with anti-exogenous febrile disease function against *S. aureus* in serum of mice

表 2 计算机设计的 10 个方剂药物组成

Table 2 Drug combination of ten new Chinese herbal compounds designed by computer

| 方剂编号  | 药物组成和剂量/g                              |
|-------|----------------------------------------|
| 1 号方  | 桂枝 9.6、炙甘草 2.4、黄芩 7.2、黄连 9.0、白头翁 6.0   |
| 2 号方  | 桂枝 10.8、芍药 5.4、白术 3.6                  |
| 3 号方  | 桂枝 7.2、芍药 2.7、黄连 9.0、黄柏 6.3、甘遂 0.1     |
| 4 号方  | 桂枝 7.2、大枣 0.6、五味子 1.8、黄柏 9.0、白头翁 3.0   |
| 5 号方  | 桂枝 9.6、炙甘草 2.4、黄芩 7.2、黄连 9.0           |
| 6 号方  | 桂枝 7.2、火麻仁 1.8、大黄 14.4、芒硝 1.8          |
| 7 号方  | 桂枝 8.4、炙厚朴 1.8、白术 6.0、大黄 14.4、菖蒲 0.6   |
| 8 号方  | 桂枝 8.4、大黄 10.8、菖蒲 2.0                  |
| 9 号方  | 桂枝 7.2、人参 2.7、茯苓 3.6、黄柏 5.4、秦皮 3.6     |
| 10 号方 | 五味子 5.4、黄芩 0.9、黄连 5.4、生地黄 24.0、白头翁 4.8 |

为  $1 \times 10^5$  个,将这些复方组成药物的药性特征输入系统计算其抑菌能力进行预筛选,根据计算结果输出排名最靠前的 10 个复方,然后给动物 ig 给药进行实验验证,方法同 2.4。

### 3 结果

3.1 《伤寒论》所载 80 个方剂 ig 给药后小鼠血清抑菌实验结果,见图 3。结果显示伤寒经方中有部分方剂可以有效提高机体抗金黄色葡萄球菌感染的能力。

3.2 计算机设计的 10 个方剂药物组成:见表 2。从计算机设计的 10 个复方所含药物的构成来看,多含祛热除湿药,如黄连、黄柏、黄芩、大黄等,提示金黄色葡萄球菌感染引起的疾病与中医湿热这一症候有一定的对应关系,与中医临床实际经验相符。

3.3 计算机设计的 10 个方剂 ig 给予小鼠后血清抑菌效果验证结果:见表 3。结果显示,计算机设计出的 10 个复方疗效相当显著,小鼠含药血清培养基中细菌数与对照组相比明显降低。

### 4 讨论

目前,随着耐药病原体(细菌、病毒和原虫类寄生虫)的大量出现,而西方发达国家对新抗生素的研发又陷于停顿,使得感染性疾病又重新成为临床难题。流行病学调查显示,美国每年有约 40 万的脓毒症患者,其中一旦并发休克则死亡率高于 50 %,死亡人数超过 10 万<sup>[5]</sup>。因此,以调节机体平衡,采用

表 3 计算机设计的 10 个方剂小鼠含药血清抑菌效果  
验证结果 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

Table 3 Inhibition of ten Chinese herbal compounds  
designed by computer against *S. aureus*  
in serum of mice ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

| 方剂<br>编号 | 含药血清培养基中的<br>细菌量/(cfu · mL <sup>-1</sup> ) | 方剂<br>编号 | 含药血清培养基中的<br>细菌量/(cfu · mL <sup>-1</sup> ) |
|----------|--------------------------------------------|----------|--------------------------------------------|
| 对照       | (2.76 ± 0.13) × 10 <sup>7</sup>            | 6 号方     | (8.61 ± 0.46) × 10 <sup>6</sup> **         |
| 1 号方     | (8.67 ± 0.59) × 10 <sup>6</sup> **         | 7 号方     | (1.15 ± 0.08) × 10 <sup>7</sup> **         |
| 2 号方     | (1.27 ± 0.07) × 10 <sup>7</sup> **         | 8 号方     | (1.22 ± 0.05) × 10 <sup>7</sup> **         |
| 3 号方     | (7.67 ± 0.42) × 10 <sup>6</sup> **         | 9 号方     | (1.33 ± 0.05) × 10 <sup>7</sup> **         |
| 4 号方     | (8.81 ± 0.40) × 10 <sup>6</sup> **         | 10 号方    | (2.19 ± 0.07) × 10 <sup>7</sup> **         |
| 5 号方     | (8.49 ± 0.52) × 10 <sup>6</sup> **         |          |                                            |

与对照组比较: \*\*  $P < 0.01$

\*\*  $P < 0.01$  vs control group

天然药物来治疗这一类疾病的中医药疗法正日益引起人们的重视,而以中医理论指导下由多味中药组成的复方则是该疗法的基础,往往具有独到的疗效优势,如注重机体的整体改善,不易形成耐药等。

本实验结果显示伤寒经方中部分方剂可以有效提高机体抗金黄色葡萄球菌感染的能力,表现在给药组小鼠含药血清抑菌能力相比、对照组有不同程度的提高。综合这 80 个方剂的组方特点来看,大部分具有高效抑菌作用的方剂都含有性味苦寒,祛热除湿的中药。

在由计算机基于大批动物实验提取得到的伤寒方组方规律基础上设计出的 10 个排名靠前的有效组方中,也能看到上述规律。经过“训练”以后的计算机在组方遣药时似乎也遵循了中医“寒病热治,热病寒治”的治法。计算机设计出的方剂疗效相当显著,小鼠含药血清中细菌数量与对照组比值平均在

30%~40%,最差的也有 80%,总体抑菌水平超过伤寒方。也发现,计算机设计的部分方剂在药物配伍方面亦颇具特色,值得借鉴。例如 3 号方的组成:以祛除湿热药(黄连、黄柏可分治上、下湿热)为主,辅之以利水药(甘遂,可导水湿),宣肺散表药(桂枝,可导湿汽),保肝药(白芍,中医认为肝藏血并主疏泄,因此可以保持正常的气血运行和津液输布),可能更有助于细菌毒素解毒和排出。

综上所述,通过研究可以认为方剂中组成药物的药性特征与方剂的治疗效果之间有一定的对应关系存在。利用计算机信息技术将作为中医药理论的核心内容的中药药性特征与现代药理指标之间存在的对应关系提取出来,在两者之间搭起桥梁,并指导实践是可行的,当然这种对应关系可能非常复杂具有非线性特点。计算机辅助设计中药复方的优势在于,先用计算机进行模拟预试验。由于计算机具有高速运算能力,可以在短时间内完成大批候选复方的海量预筛选,减少后期药理实验验证工作的工作量,从而为寻找更有效的中药复方提供了捷径,也可对中医临床提供更多的基础方剂供化裁时参考,是对传统中医组方方法的有益补充。

参考文献:

- [1] Watkins A, Timmis J, Boggess L. Artificial immune recognition system (AIRS): an immune inspired supervised machine learning algorithm [J]. *Gene Program Evol Mach*, 2004, 5(3): 291-317.
- [2] 李顺保. 伤寒论版本大全 [M]. 北京:学苑出版社, 1996.
- [3] 段富津. 方剂学 [M]. 上海:上海科学技术出版社, 1995.
- [4] 黄兆胜. 中药学 [M]. 上海:上海科学技术出版社, 2001.
- [5] 姚咏明, 林洪远. 脓毒症发病机制与诊治进展 [J]. 继续医学教育, 2006, 20(24): 35-40.

## 龙葵碱调控 Bcl-2 与 Bax 蛋白表达及 caspase-3 活性诱导 Hep G2 细胞凋亡的研究

高世勇<sup>1,2</sup>, 徐丽丽<sup>1,2</sup>, 季宇彬<sup>1,2 \*</sup>

- (1. 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心 药物研究所博士后科研工作站, 黑龙江 哈尔滨 150076;
2. 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076)

**摘要:**目的 探讨龙葵碱诱导 Hep G2 细胞凋亡的作用机制。方法 透射电镜观察凋亡细胞形态变化, 原位缺口末端检测法 (TUNEL 法) 检测 DNA 断裂情况, 流式细胞术检测细胞凋亡率, 间接免疫荧光法激光共聚焦扫描显微检测 Bcl-2 与 Bax 蛋白表达, 比色法检测 caspase-3 活性的变化。结果 在透射电镜下观察, 龙葵碱组细胞出

\* 收稿日期: 2009-06-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30400591); 黑龙江省博士后基金资助项目; 教育部博士点基金项目 (200802400001); 哈尔滨市青年基金资助项目 (2004A-FQXJ035)

作者简介: 高世勇 (1975—), 男, 博士, 副研究员, 研究方向为肿瘤药理学。Tel: (0451) 84800297 E-mail: sygao2002@163.com